



РЕЦЕНЗИЯ
на дисертационен труд

**Ролята на оксидативните нарушения в патогенезата на
преждевременното раждане**

Автор: **Д-р Илиана Михайлова Колева-Коркелия**

Рецензент: **Доц. д-р Христо Мумджиев, дм**
Началник на Клиника по неонатология,
УМБАЛ „Проф. д-р Ст. Киркович” - АД, гр. Стара Загора

Относно избора на темата.

Развитието на акушерската наука и практика през последните години е с ясно изразена перинатологична насоченост, с акцент върху осигуряване на вътреутробна среда, обезпечаваща нормален растеж и развитие на плода – гаранция за раждане на здраво и пълноценно дете. Измежду перинатологичните проблеми изпъква един, с особена медицинска и социална значимост – преждевременното раждане. Причините за насоченият научен и практически интерес по този въпрос са множество, но няколко са водещи: 1. Средната честота на недоносеност в света се задържа доста години без динамика - около 11%. В по-слабо развитите страни тя достига до 18%, като водещата причина за преждевременното раждане са перинаталните инфекции. 2. Във високо развитите страни също действат фактори пречатващи, снижаването на недоносеността под 6-7% а именно: нараства на възрастта на бъдещите майки; мащабно се прилагат методите на асистирана репродукция; увеличава се броя на бременните с диабет и метаболитен синдром и др. 3. Не на последно място следва да се

отбележат и нарастналите възможности на съвременната неонатология, подпомагаща преживяването и развитието даже на екстремно незрели деца. Създават се обществени настроения, изискващи все по-настоятелно от нас, медиците, резултатна работа на биологичните граници на преживяемост. Описаните, а вероятно и много други причини ще държат преждевременното раждане още дълги години във фокуса на научните търсения. Особено актуални са мултидисциплинарните проучвания, осветляващи перинатологичните проблеми с методите на фундаменталната биология, биохимия, генетика и др. Такъв е и настоящият труд, в който водещият изследовател Д-р Илиана Колева-Коркелия ползва помощта на разнороден екип от специалисти (биолози, биохимици и др.) и разнообразни лабораторно-инструментални методи на изследване, възможни само в университетските научни бази.

Настоящата дисертация **„Ролята на оксидативните нарушения в патогенезата на преждевременното раждане”** разглежда разнопосочните влияния върху бременността на един патологичен, общобиологичен феномен, какъвто са **оксидативните нарушения**. Представя ни се един многопластов научен проблем, влитащ разностранното патологично въздействие на кислородните и азотни радикали в сложната и все още не напълно ясна патогенеза на преждевременното раждане. Казаното дотук определя темата на настоящата дисертация, разработена от Д-р Илиана Колева-Коркелия, като актуална и със значима практическа стойност. Акцентите на настоящия научен труд са: 1. Описването на отделните видове кислородни и азотни радикали, тяхното образуване, патологично действие и инактивация. 2. Изследването на антиоксидантната защита у бременната жена: супероксид дисмутазна, и каталазна активност, гутатион и глутатион пероксидазна активност. 3. Описанието и изследването на маркерите на оксидативния стрес по време на нормална и усложнена бременност: нитрити, нитрати, протеин-карбонилно съдържание и тотален антиоксидантен капацитет. 4. Приложението на електрон парамагнитен резонанс за оценка на оксидативния статус при преждеременно раждане. Тези теми са развити след подробен анализ на известните до момента патофизиологични механизми, отключващи преждевременното раждане.

Обем на труда. Дисертацията съдържа 176 страници. Литературният обзор обхваща 47 страници - 27% от общия обем, глава "Резултати" е 40 страници или 22% от общия обем, последвано от обсъждане на резултатите на 26 страници. Книгописът включва 277 заглавия. От тях на кирилица са 25, като 11 са на

български автори. Цитирани са 6 български автори, публикували в последните 5 години. Сред българските публикации само две са посветени на оксидативния стрес и антиоксидантната защита – темата не е разработвана у нас, още повече при бременни жени. От 14 публикации на руски език също само 2 са посветени на този проблем. Темата за оксидативния стрес е застъпена по-широко в публикации на английски и френски език, като са описани над 85 източника. Ползваната литература е съвременна, като 103 от общо 277 публикации (37%) са от последните 5 години. Цитираните чужди данни коректно са свързани с имената на авторите им и при проверка се намират в базите данни. Ползването на руски и два западни езика позволява на дисертанта да проучи освен литературата на английски и множество статии, публикувани във френски и руски издания.

Резултатите са описани подробно, като правилно е наблегнато на графичното представяне на резултатите, отразени в 52 цветни фигури, илюстриращи данни, изнесени в 16 таблици. В трите приложения са изведени ползваната „Анкетна карта“, „Бланка за Информирано съгласие“ и „Скор на Pariernik“, описващ риска от преждевременно раждане. Авторефератът е в обем от 68 страници и е структуриран съобразно изискванията. Той отразява правдоподобно и пълно проведеното проучване с направените изводи и изведените от автора приноси.

Литературният обзор (Глава I) съдържа няколко подраздела. Всеобхватно е проучена патогенезата на преждевременното раждане, като не са пренебрегнати основополагащи трудове от 40-те и 50-те години. След оценка на значимостта на преждевременното раждане като медицински и социален проблем, обстойно се описват ендокринните и невро-хуморални промени в организма на бременната жена. Петнадесет страници са посветени на сложната етиопатогенеза на преждевременното раждане, като са описани множеството социални и медико-биологични фактори с акцент върху инфекциите и съпътстващата патология на бременността. Същността на дисертацията - биологията и патофизиологията на оксидативния стрес са обсъдени на 12 страници, като последният раздел е посветен конкретно на оксидативните промени и маркерите на оксидативен стрес у бременната жена. Литературният обзор завършва с обобщения на представената информация по темата. Считаю че той е поднесен компетентно и подробно, в малко по-разширен от необходимото обем. *Подробното описание на цялото множество етиологични фактори за преждевременното раждане утжнява излишно литературния обзор с някои отдавна известни факти и теории.*

Глава II е отредена на Цел и задачи. Формулирана е следната цел:

„Да се изследват промените в оксидативния статус в организма на жени с преждевременно раждане и да се проучи значението на тези промени и на оксидативните нарушения в патогенезата на преждевременното раждане.“

Целта е в съответствие със заглавието на труда и логично го уточнява: първоначално се изследват промените в оксидативния статус на бременните, а впоследствие се проучва значението на тези промени в патогенезата на преждевременното раждане. Поставените 5 задачи са ясни и конкретни и способстват постигането на поставената цел.

Материалът и методите на изследване са разделени в три последователни глави. Глава III обсъжда клиничния материал и методите на изследването му, както и характеристиката на обследвания контингент бременни и небременни жени. Общо обследвани са 326 пациентки, лекувани в периода 2016-2020г., в Клиниката по АГ на УМБАЛ „Проф. Ст. Киркович“, където дисертантката работи. Оформени са 4 групи пациентки: 1 гр. - 60 бременни, лекувани със заплашващо преждевременно раждане; 2 гр. – 101 бременни, родили преждевременно; 3 гр. 105 жени, родили на термин доносни деца; 4 гр. 60 небременни жени за контроли при изследване на оксидативния стрес. Ясно са дефинирани и критериите за включване или елиминирание от проучването. За целите на изследването вътре в групите са обособени подгрупи по срок на бременността, дородова грижа и др. Пациентките са обследвани по утвърдени в акушерството клинични (анамнеза, акушерско изследване, скор на Bishop, индекс на Paríernik) и паракринични методи (ултразвуково изследване, кардиотокография, лабораторни изследвания и други).

Глава IV на 5 страници описва биохимичния материал и специфичните биохимични методи (спектрофотометрични и имуно-ензинни методи, както и електрон парамагнитно резонансна техника), оценяващи свободно радикаловите и оксидативни нарушения. Важно е да се отбележи, че посочените изследвания са извършени в лаборатории на Медицински Факултет към ТрУ – Ст. Загора от утвърдени специалисти. Финансирането е подпомогнато чрез Проект № 1/ 2020г. „Оксидативни нарушения антиоксидантна защита при нормална бременност и бременност, усложнена с преждевременно раждане“ с ръководител Доц. М. Ангелова, ръководител на Катедра АГ. Допълнителната атестация на свързания с

дисертацията научен проект и ангажираността на водещи наши специалисти увеличава тежестта на получените резултати.

Глава V съдържа описание на ползваните статистически методи. За основната статистическа обработка е използвана програмата Windows 7, а за допълнителните статистически анализи – SPSS 25.0. Възприето е обичайното нива на значимост $P < 0.05$.

Глава VI описва характеристиките на изследваните групи бременни, родилки на недоносени и доносни деца и небременни контроли и тяхното вътрешно подразделяне по допълнителни критерии: възраст, поредност на раждането, срок на бременността, Bishop score и др. Това е извършено ясно и коректно. *Тъй като става въпрос за описание на обследвания контингент, считам че по-удачно би било този материал да се обсъжда в състава на глава III, преди специфичните биохимични методи и статистиката.*

Глава VII. „Резултати“ съдържа 3 раздела, съответстващи на основните групи обследвани фактори. В **Раздел 1. Характеристика на групите** са описани основните социо-демографски данни за бременните жени, особеностите на акушерския им статус и данни от стандартните лабораторни изследвания: хемоглобин, левкоцити и CRP. При хемоглобина и левкоцитите не се установяват значими разлики в обследваните групи. Противно на това, в групите на заплашващо и осъществено преждевременно раждане, е налице значимо увеличаване на CRP, макар и в рамките на референтните стойности. Прави се важният клиничен извод, че стойности на CRP > 4.9 mg/l, даже без наличието на други клинични и параклинични данни за вътрематочна инфекция са сигнални за повишен риск от преждевременно раждане.

Раздел 2. Съдържа есенцията на дисертационния труд - собствените резултати от изследването нивата на свободните радикали и оксидативния стрес. Последователно се представят данните за:

- Продукти на липидното окисление
- Продукти на белтъчното окисление – протеин карбонилно съдържание
- Окислително ДНК увреждане
- Активността на ензима супероксид дисмутаза
- Каталазна активност
- Активност на вътреклетъчния глутатион
- Активност на вътреклетъчната глутатион пероксидаза

- Активност на тоталния антиоксидантен капацитет
- Нива на аскорбатни радикали, реактивни кислородни видове и азотни радикали измерени чрез EPR спектроскопия

Прави изключително добро впечатление широкият набор от специфични субстрати, подбрани за оценка на оксидативния стрес. Оповестените резултати сами по себе си имат научна стойност, даже без да бъдат сравнявани в отделните групи обследвани пациентки. Тази научна стойност се повишава многократно от представените статистически значими разлики в нивата на упоменатите фактори при контролите, бременни със заплашващо преждевременно раждане и жени родили недоносени или доносени деца. Значимите резултати, доказващи променените стойности на тези показатели при заплашващо и още повече при осъществено преждевременно раждане са многобройни, като най-важните са: 1. Понижените нива на антиоксидантните ензими – еритроцитни супероксид дисмутаза и каталаза, както и тоталния антиоксидантен капацитет. 2. Понижението на аскорбатните радикали. 3. Шесткратно повишение на нивата на реактивните кислородни и азотни видове при групата пациенти с преждевременно раждане в сравнение с небременните контроли. По недвусмислен начин се доказва че преждевременното раждане е свързано с активиране на прооксидантните фактори и изтощаване на антиоксидантната система на организма.

Обсъждането на резултатите е представено в Глава VIII. Следва да се отбележи, че голяма част от обсъждането е вече проведено при оповестяване на собствените резултати и сравняването им с тези на други изследователи. Очевидно е, че това е по-удобно, тъй като се избягва досадното повторение на собствените резултати в двете отделни глави. Все по-често в практиката на изготвяне на дисертационни трудове у нас, собствените резултати и обсъждането се обединяват в обща глава „Резултати и обсъждане”. В случая приемам главата „Обсъждане на резултатите” като продължение и уточнение на предишната глава.

Глава IX „Изводи” съдържа 6 извода, показващи изпълнението на поставените задачи, а оттам и на зададената в дисертацията цел. Извод № 2 дефинира бременността като период на по-напрегнат окислително-редукционен баланс, а извод № 3 уточнява факта, че при жените застрашени от преждевременно раждане е налице забавена антиоксидация. Оттук логичен е извод № 5, според който антиоксидантната терапия вероятно ще се наложи като съставна част от лечението и профилактиката на преждевременното раждане.

Съгласен съм с описаните в **Глава X** приноси. Особено ценни са приносите с оригинален характер, касаещи нивата и съотношението на основните показатели на оксидативният баланс при нормална и застрашена от преждевременно раждане бременност. Д-р Колева-Коркелиа е отразила само един принос с практическо значение - стойностите на СРП, сигнализиращи опасност от преждевременно раждане. Без съмнение има и друг важен практически принос, свързан с упоменатия извод № 5 – отваря се хоризонт за проучване, а и практическо приложение на антиоксидантната терапия за лечение и профилактика на преждевременното раждане.

Авторът представя четири публикации, свързани с темата на дисертационния труд, от които 2 са в чуждестранни списания, а 3 са с IF.

Критичните ми бележки са малко и са изложени в текста на рецензията в шрифт *italic*. Те не повлияват високото качество на предложеният дисертационен труд, осветляващ промените в оксидативния баланс при бременни – един неизследван феномен, влияещ върху риска от преждевременно раждане.

Считам, че представеният дисертационен труд има качества и достойнства, предполагащи успешна защита и последващо присъждане на Д-р Илиана Михайлова Колева-Коркелиа на образователната и научна степен “Доктор”.

06.06.2022г.



Доц. д-р Христо Мумджиев, дм)



Review

of a dissertation

The role of oxidative disorders in the pathogenesis of preterm birth

Autor: **Dr. Iliana Mihaylova Koleva – Korkelia**

Reviewer: **Ass. Professor Dr. Hristo Mumdzhev M.D.**

Head of the neonatology clinic

UMHAT “Proff. Dr. Stoyan Kirkovich” – Stara Zagora

About choosing the topic.

The development of obstetric science and practice in recent years has a pronounced perinathological focus, with a focus on providing an intra-womb environment ensuring normal growth and development of the foetus – guarantee of the birth of a healthy and fully developed child. Among the perinathological problems stands out one, of particular medical and social importance – the preterm birth. The reasons for the scientific and practical interest in this issue are numerous, but several are leading: 1. The average incidence of prematurity in the world lingers for many years without dynamics - about 11%. In less developed countries, it reaches 18%, as the leading cause of preterm birth are perinatal infections. 2. In highly developed countries also act factors, preventing the lowering of prematurity below 6-7 %, namely: increases the age of expectant mothers; assisted reproduction methods are applied on a large scale; the number of pregnant women with diabetes and metabolic syndrome, etc. is increasing. 3. Last but not least, account should also be taken of the increased possibilities of modern neonatology, supporting the experience and development of even extremely immature children. Public sentiment is created, requiring more and more insistence from us medics, the result of working on biological survival limits. Described, many other reasons will probably keep preterm birth for many more years in the focus of scientific searches. Especially relevant are multidisciplinary studies illuminating perinathological problems with the methods of fundamental biology, biochemistry, genetics, etc. Such is the current work, in which the lead researcher Dr. Iliana Koleva-Korkelia uses the help of a diverse team of specialists (biologists, biochemists, etc.) and a variety of laboratory-instrumental methods of research, possible only in university scientific bases. This dissertation **“The role of oxidative disorders in the pathogenesis of preterm birth”** examines the divergent influences on pregnancy of a pathological, general biological phenomenon, such as **oxidative disorders**. We are presented with a multilayered scientific problem, entangling the diverse pathological effects of oxygen and nitrogen radicals in the complex and not yet completely clear pathogenesis of premature birth. What has been said so far defines the topic of the current dissertation, developed by Dr. Iliana Koleva-Korkelia, as relevant and of significant practical

value. The highlights of this scientific work are: 1. The description of the different types of oxygen and nitrogen radicals, their formation, pathological action and inactivation. 2. The study of antioxidant protection in the body of pregnant woman: superoxide dismutase and catalase activity, glutathione and glutathione peroxidase activity. 3. The description and examination of markers of oxidative stress during a normal and complicated pregnancy: nitrites, nitrates, protein carbonyl content and total antioxidant capacity. 4. The administration of electron paramagnetic resonance to assess the oxidative status of premature birth. These themes are developed after a detailed analysis of the known pathophysiological mechanisms that unlock preterm birth.

Volume of work. The dissertation contains 176 pages. The literary overview covers 47 pages - 27% of the total volume, chapter "Results" is 40 pages or 22% of the total volume, followed by a discussion of the results on 26 pages. The bibliography includes 277 titles. Of these, there are 25 in Cyrillic, 11 of which are of Bulgarian authors. 6 Bulgarian authors have been quoted, published in the last 5 years. Among the Bulgarian publications, only two are dedicated to oxidative stress and antioxidant protection - the topic has not been developed in our country, much more so in pregnant women. Of the 14 publications in Russian, only 2 are dedicated to this problem. The topic of oxidative stress is more widely covered in publications in English and French, with over 85 sources described. The literature used is contemporary, with 103 out of 277 publications (37%) from the last 5 years. The referenced foreign data is correctly related to the names of their authors and when checked they are located in the databases. The use of Russian and two Western languages allows the dissertant to explore in addition to literature in English and numerous articles published in French and Russian editions. The results are described in detail, correctly emphasizing the graphical presentation of the results, 52 colored figures illustrating data exported in 16 tables. The three annexes show the used "Questionnaire", "Informed Consent Form" and "Papiernik Score", describing the risk of premature birth. The abstract is 68 pages long and structured according to the requirements. It reflects plausible and complete research with the conclusions drawn and the contributions made by the author.

The Literary Review (Chapter I) contains several subsections. All-encompassing pathogenesis is taught on prematurely, are not to neglected the basics of labor from the 40s and 50s. Trace assessment of significance on prematurely wound as medical and social problems, Status are described in detail the endocrines and neuro-humorous changes in the body of a pregnant woman. Fifteen pages are devoted to complicated ethiopathogenesis of premature birth, as described a multitude of social and medical-biological factories with an emphasis on infection and pathology of the pregnancy. The essence of dissertation – the biology and the pathophysiology on oxidative stress are discussed on 12 pages, such as the last section is highlighted specifically on oxidative changes and markers of oxidative stress in body of pregnant woman. The literary review ends with summaries of the information presented on the subject. I believe that it is presented competently and in detail, in a slightly larger volume than the required volume. *The detailed description of the entire multitude of etiological factors for preterm birth unnecessarily aggravates the literary review with some long-known facts and theories.*

Chapter II is assigned to **Purpose and Tasks**. The following objective is formulated:

"To study changes in oxidative status in the body of women with preterm birth and to study the importance of these changes and oxidative disorders in the pathogenesis of preterm birth."

The goal is in accordance with the title of work and logically specifies it: initially, changes in the oxidative status of pregnant women are examined, and subsequently the importance of these changes in the pathogenesis of preterm birth is studied. The 5 tasks set are clear and specific and help achieve the objective set.

The material and methods of examination are divided into three consecutive chapters. Chapter III discusses the clinical material and the methods of its examination, as well as the characteristics of the surveyed contingent of pregnant and non-pregnant women. In total, 326 patients treated between 2016 and 2020 were investigated, at the Clinic of Obstetrics and gynecology of the UMHAT "Proff. St. Kirkovich" where the MD student works. 4 groups of patients are formed: 1 group - 60 pregnant women treated with threatening premature birth; 2 group – 101 pregnant women who gave birth prematurely; 3 group - 105 women who gave birth to full-term children; 4 group - 60 non-pregnant women for controls when examining oxidative stress. The criteria for inclusion or elimination from the study are also clearly defined. For the purposes of the study inside the groups are distinct subgroups by term of pregnancy, prenatal cares, etc. Patients were examined by approved in obstetrics clinical (anamnesis, obstetric examination, Bishop score, Papiernik index) and paraclinical methods (ultrasound examination, cardiotocography, laboratory tests, etc.).

Chapter IV of 5 pages describes biochemical material and specific biochemical methods (spectrophotometric and immuno-enzyme methods, as well as electron paramagnetic resonance technique), evaluating radical and oxidative disorders. It is important to note that these studies were carried out in laboratories of the Medical Faculty at the Trakia University – Stara Zagora of established specialists. The funding was supported through Project No 1/2020 "Oxidative disorders and antioxidant protection in normal pregnancy and pregnancy complicated by premature birth" headed by Ass. proff. M. Angelova, MD - Head of the Department of Obstetrics and gynecology. The additional attestation of the dissertation-related scientific project and the engagement of our leading specialists increases the weight of the results obtained.

Chapter V contains a description of the statistical methods used. For the main statistical processing, the Windows 7 program was used and for additional statistical analyses – SPSS 25.0. The usual levels of significance $P < 0.05$ have been adopted.

Chapter VI describes the characteristics of the test groups of pregnant women who have recently given birth to full-term birth and premature children and non-pregnant controls and their internal subdivision according to additional criteria: age, order of birth, duration of pregnancy, Bishop score, etc. This has been done clearly and correctly. *As this is a description of the audited contingent, I believe that it would be more appropriate to discuss this material in the composition of Chapter III, before biochemical methods and statistics.*

Chapter VII. Results contains 3 sections corresponding to the main groups of investigated factors. **In Section 1. The characteristics of the groups** describe the main socio-demographic data for pregnant women, the specificities of their obstetric status and data from standard laboratory studies: haemoglobin, leukocytes and CRP. In hemoglobin and leukocytes, no significant differences were found in the investigated groups. By contrast, in groups of threatening and carried out preterm birth, significant increase in CRP, albeit within the reference values. The important clinical conclusion is that CRP values > 4.9 mg/l, even without the presence of other clinical and paraclinical data on intrauterine infection, signaling increased risk of preterm birth.

Section 2. Contains the essence of the dissertation work - the own results of the study levels of free radicals and oxidative stress. The data shall be submitted sequentially for:

- Lipid oxidation products
- Protein oxidation products – protein carbonyl content
- Oxidative DNA damage
- The activity of the enzyme superoxide dismutase
- Catalase activity
- Intracellular glutathione activity
- Activity of intracellular glutathione peroxidase
- Activity of total antioxidant capacity

Levels of ascorbatic radicals, reactive oxygen species and nitrogen radicals measured by EPR spectroscopy

Makes an extremely good impression on the wide range of specific substrates selected for the assessment of oxidative stress. The published results in themselves have scientific value, even without comparison in the individual groups of patients surveyed. This scientific value is repeatedly increased by the statistically significant differences in the levels of the mentioned factors in the control group, pregnant women with threatening preterm birth and women, who gave birth to premature and full-term babies. The significant results proving the changed values of these indicators in the case of threatening and even more so in the case of premature birth are numerous, the most important being: 1. Decreased levels of antioxidant enzymes – erythrocyte superoxide dismutase and catalase, as well as total antioxidant capacity. 2. The decrease in ascorbatic radicals. 3. Sixfold increase in levels of reactive oxygen and nitrogen species in the group of patients with preterm birth compared to non-pregnant controls. It is unequivocally proven that premature birth is associated with activation of prooxidant factors and exhaustion of the antioxidant system of the body.

The discussion on the results is presented in Chapter VIII. It should be noted that much of the discussion has already taken place when disclosing their own results and comparing them with those of other researchers. Obviously, this is more convenient, since the annoying repetition of the own results in the two separate chapters is avoided. Increasingly, in the practice of drawing up dissertation works in Bulgaria, own results and discussion are

combined into a common chapter "Results and discussion". In this case, I accept the chapter "Discussion of results" as a continuation and clarification of the previous chapter.

Chapter IX "Conclusions" contains 6 conclusions showing the performance of the tasks assigned and thus the purpose set in the dissertation. Conclusion No 2 defines pregnancy as a period of more tense oxidation-reduction balance and conclusion No 3 specifies the fact that women are at risk of premature birth with delayed antioxidation. Hence logical conclusion No 5, according to which antioxidant therapy is likely to be necessary as an integral part of the treatment and prevention of premature birth.

I agree with the contributions described in **Chapter X**. Particularly valuable are the contributions of an original nature concerning the levels and ratio of the main indicators of the oxidative balance in a normal and threatened pregnancy from premature birth. Dr. Koleva-Korcelia has covered only one contribution of practical importance - the values of the CRP, signaling the danger of premature birth. There is no doubt that there is another important practical contribution related to the said conclusion No 5 – a horizon for study opens, as well as a practical application of antioxidant therapy for the treatment and prevention of premature birth.

The author presents four publications related to the theme of the dissertation work, of which 2 are in foreign journals and 3 are with IF. My critical notes are few and are set out in the review text in *italic* font. They do not affect the high quality of the proposed dissertation work, illuminating changes in oxidative balance in pregnant women – unexplored phenomenon affecting the risk of preterm birth.

I believe that the presented dissertation has qualities and merits that imply successful defense and subsequent award of the education and scientific degree "Doctor".

06.06.2022г



Ass. proff. Dr.Hristo Mumdzhev M.D.)